Evolución del Lupus Eritematoso Sistémico en España

INVESTIGADORES PRINCIPALES:

Dr. Iñigo Rúa-Figueroa

Dr. José María Pego

COMITÉ CIENTÍFICO

Jaime Calvo-Alén

Francisco Javier López-Longo

María Galindo Izquierdo

Antonio Fernández-Nebro

PROTOCOLO

Versión 2 (mayo 2014)

ÍNDICE

RESUMEN **4**

1. INTRODUCCIÓN **5**

1.1. El lupus eritematoso sistémico en España *5*

1.2. Factores predictivos de medidas de desenlace desfavorable a largo plazo *5*

1.3. Subcohortes de LES *6*

Lupus eritematoso sistémico de inicio 6

Lupus eritematoso sistémico incompleto 7

Lupus eritematoso sistémico clínicamente quiescente, serológicamente activo 7

2. HIPÓTESIS **8**

3. OBJETIVOS **8**

3.1. Objetivo principal *8*

3.2. Objetivo secundario *8*

4. METODOLOGÍA **9**

4.1. Diseño *9*

4.2. Sujetos *9*

Centros 9

Población 9

Muestras: criterios de inclusión 9

4.3. Seguimiento: Frecuencia de las visitas y duración del estudio *9*

4.4. Representatividad *10*

4.5. Mediciones y variables *10*

variables principales (Medidas de desenlace) 10

Variables secundarias (variables descriptivas, explicativas y de confusión) 11

4.6. Recogida y gestión de datos *12*

Procedimiento de recogida de datos y codificación 12

Registro de datos 13

4.8. Consideraciones estadísticas *13*

Análisis 13

Tamaño muestral 14

5. CONTROL DE CALIDAD 15

5.1. Manual de instrucciones 15

5.2. Estudio piloto 15

5.3. Monitorización 15

6. ASPECTOS ÉTICOS 16

Información a los sujetos y consentimiento 16

Confidencialidad 16

7. CRONOGRAMA 17

8. PRESUPUESTO 18

BIBLIOGRAFÍA 19

RESUMEN

Partiendo de la hipótesis de que existen factores predictivos de evolución desfavorable de los pacientes con LES, y que estos factores son diferentes en función del tipo de paciente, se propone en este estudio el seguimiento de tres subcohortes de pacientes. En concreto, pacientes con LES de inicio (menos de 18 meses de evolución), pacientes con LES incompleto (sólo cumplen 3 criterios ACR) y pacientes con LES clínicamente quiescente serológicamente activos (LCQSA), definidos como pacientes que durante al menos un año previo a la inclusión tienen una puntuación M-SLEDAI de 0 y bajos niveles de complemento (C3 ó C4) o antiDNA positivo.

El **objetivo** del estudio es conocer la evolución del LES en relación a la aparición de nueva comorbilidad, manifestaciones de daño acumulado, número de ingresos hospitalarios y deterioro de la CVRS, así como los factores asociados a una evolución desfavorable, en las tres subcohortes de pacientes antes mencionadas.

Para dar respuesta a estos objetivos se ha realizado un **diseño** observacional, longitudinal, prospectivo y multicéntrico, en el que participarán los 45 centros que ya participaron en el estudio anterior (fase transversal del Registro de Lupus de la Sociedad Española de reumatología o RELESSER-T)). Los pacientes serán seleccionados de entre los que participaron en este registro, y los datos del mismo se considerarán a efectos prácticos como visita basal para el seguimiento de los pacientes a tres años. Las **variables** a recoger como medida de desenlace serán las relativas a actividad y brote, gravedad de la enfermedad, daño acumulado, y calidad de vida. Para describir la muestra se recogerán variables sociodemográficas y de criterios de clasificación, y se recogerán también todas las variables que se consideren relevantes para hacer modelos predictivos, incluyendo los posibles factores de confusión (comorbilidad, mortalidad, tratamientos, ingresos, etc).

Se **realizarán** análisis descriptivos, curvas de supervivencia, y análisis bivariantes y multivariantes para establecer las asociaciones entre las variables dependientes e independientes.

El estudio cumplirá en todo momento los requisitos actuales en cuanto a normativa, criterios éticos y confidencialidad, y el trabajo de campo se ha diseñado para optimizar la calidad de los datos (piloto, estandarización, filtros, monitorización, etc).

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN ESPAÑA

El LES es una enfermedad reumática sistémica con una incidencia de 4 casos por cada 100.000 personas/año, que aparece normalmente entre los 20 y los 40 años, con una frecuencia 10 veces superior en mujeres que en hombres y una importante variabilidad racial, tanto en su presentación clínica como en el pronóstico[1, 2]. Según los resultados del estudio EPISER la prevalencia de LES estimada para nuestro país se sitúa en torno al 1/1.000, por lo que se calcula que en España existen alrededor de 40.000 pacientes [3]. Las características clínicas de estos enfermos son poco conocidas debido a que sólo se han estudiado series pequeñas o restringidas a pocos hospitales, por lo que la información disponible puede contener sesgos o ser insuficiente para extraer conclusiones generalizables. Esta situación justifica la necesidad de disponer de grandes series que, en general, son el resultado de trabajos de colaboración entre distintos centros especializados en el manejo de estos pacientes. En este sentido, la Sociedad Española de Reumatología (SER), ha promovido la creación de un registro multicéntrico de base hospitalaria (RELESSER) que ha conseguido incluir 3.222 pacientes diagnosticados de LES en seguimiento activo en los servicios de Reumatología de nuestro país, repartidos por todo el territorio nacional. El registro contiene información sobre más de 350 variables relacionadas con diferentes aspectos de la enfermedad. El análisis de la exhaustiva información recopilada contribuirá a mejorar significativamente el conocimiento actual sobre el proceso en nuestro entorno, y permitirá disponer de una población de gran tamaño para realizar estudios prospectivos con cohortes extraídas en función de determinadas características clínicas.

Este tipo de cohortes no sólo son una fuente de información sobre controles históricos o tendencias en el manejo de pacientes con LES, sino que se han convertido en una herramienta metodológica muy poderosa para la investigación clínica sobre el LES. Por otra parte, la disponibilidad de registros facilita la implantación generalizada del uso de los instrumentos necesarios para la valoración sistemática y estandarizada de la enfermedad, permitiendo comparar resultados, realizar controles de calidad, y reducir variabilidad innecesaria en la práctica clínica.

1.2. FACTORES PREDICTIVOS DE MEDIDAS DE DESENLACE DESFAVORABLE A LARGO PLAZO

La supervivencia de los pacientes con LES ha mejorado sensiblemente a lo largo de las últimas décadas[4] debido, sobre todo, a la disponibilidad de los glucocorticoides e inmunosupresores cada vez más selectivos, mejores tratamientos antibióticos o antihipertensivos, técnicas de diálisis y trasplante renal más avanzadas, etc. Esta menor mortalidad justifica la realización de estudios pronósticos con otras medidas de desenlace como las siguientes:

1) daño irreversible producido en diferentes órganos/sistemas.
2) ingresos hospitalarios, como marcador de gravedad y consumo de recursos sanitarios.
3) calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y otros resultados reportados por el paciente (PRO o "*patient reported outcomes*") tales como "patient acceptable symptom state" (PASS).
4) comorbilidad acumulada.

El ***daño acumulado***, así como la actividad de la enfermedad, son dimensiones muy importantes a evaluar en pacientes con LES[5]. La actividad es un indicador de la reversibilidad de las manifestaciones, mientras que el daño representa la existencia de cambios irreversibles y no está relacionado con la presencia de inflamación activa. El daño total en un paciente con LES puede ser resultado de la propia enfermedad (fallo renal, deterioro neurológico), de la morbilidad asociada (enfermedad cardiovascular), de efectos adversos de la medicación (diabetes mellitus, osteoporosis) o de un proceso intercurrente como el cáncer. Para medir el grado de irreversibilidad se emplea el índice de daño SLICC/ACR DI (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index*) (Anexo 1). A pesar de que la morbilidad y el daño acumulado en distintos sistemas son hallazgos comunes en los pacientes con LES, se dispone de pocos estudios longitudinales sobre los factores capaces de predecir su desarrollo en nuestro entorno.

El Instituto Nacional de Salud estadounidense (*National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases*) ha publicado algunos datos sobre ***hospitalizaciones*** en LES basados en estudios poblacionales realizados a partir de registros administrativos de altas hospitalarias del Departamento de Salud norteamericano [6]. Este sistema de recogida de datos permite recuperar un número importante de pacientes, pero su principal inconveniente es que la información disponible para cada paciente es muy limitada. En España y en el resto de Europa no existen datos sobre hospitalizaciones y sus factores de riesgo basados en grandes cohortes multicéntricas de base hospitalaria. Un estudio reciente realizado en nuestro país, subraya el impacto económico de las hospitalizaciones en pacientes con LES, principal fuente de costes directos asociados a la enfermedad [7].

Además de la evaluación de la actividad y el daño acumulado, la mayoría de los autores coincide en la necesidad de analizar la ***CVRS*** en cualquier estudio clínico sobre LES [8]. En 2007 se publicó el LupusQoL, el cuestionario específico para la medición de la CVRS en pacientes con LES más utilizado actualmente [9] y del que existe una versión española que ha demostrado propiedades psicométricas estables aunque no ha sido utilizado en grandes series de pacientes[10].

En resumen, la mejoría de la supervivencia de los pacientes con LES subraya la importancia de estudiar otras medidas de desenlace diferentes de la mortalidad. En el momento actual no disponemos de información sobre daño, hospitalizaciones, CVRS y comorbilidad acumulada basada en el análisis de grandes series en nuestro país. El conocimiento de los factores que predicen una evolución desfavorable del LES sentará las bases para el desarrollo de intervenciones más precoces que puedan contribuir a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

1.3. SUBCOHORTES DE LES

De los pacientes incluidos en la fase transversal del registro RELESSER (RELESSER-T), hay tres grupos (subcohortes) especialmente interesantes para realizar un seguimiento de su evolución en el tiempo y explorar las medidas de desenlace previamente expuestas. En concreto, pacientes con LES de inicio, pacientes con LES incompleto y pacientes con LES clínicamente quiescente serológicamente activos (LCQSA). Las características y la justificación del interés de estos subgrupos se exponen a continuación.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO

Muchos estudios de investigación sobre el LES han sido llevados a cabo en poblaciones de pacientes con duración muy variable de la enfermedad. El análisis de grupos con períodos de evolución homogéneos desde el momento del diagnóstico ha proporcionado datos de gran interés [11, 12].

Una cohorte de "incepción", o de inicio, consiste en un grupo de pacientes definidos por un tiempo de evolución muy cercano al momento del establecimiento de una enfermedad, en este caso el LES. No existen datos publicados sobre la evolución del LES de inicio en nuestro país.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO INCOMPLETO

La evolución de los pacientes con LES incompleto (LESi), entendido como aquellos pacientes que no reúnen suficientes criterios de LES, pero que son diagnosticados de esta enfermedad por el clínico experto, ha sido escasamente estudiada[13]. Tampoco existen trabajos prospectivos en nuestro país centrados en este tipo de pacientes. En RELESSER-T el 9% de los pacientes incluidos eran LESi. Se desconoce, por ejemplo, si este subgrupo de pacientes presentan similar grado de daño acumulado o similar incidencia de comorbilidad cardiovascular que los pacientes con LES completo.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CLÍNICAMENTE QUIESCENTE, SEROLÓGICAMENTE ACTIVO

El instrumento de medición de actividad más utilizado es el índice SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) (Anexo 2). La mayoría de sus ítems son manifestaciones clínicas pero contiene dos variables inmunológicas (hipocomplementemia y anticuerpos anti-dsDNA positivos). Cuando estas dos variables se excluyen del índice, hablamos de M-SLEDAI (modificado).

Se define como Lupus eritematoso sistémico clínicamente quiescente, serológicamente activo (LCQSA) aquellos pacientes con LES que mantienen una puntuación M-SLEDAI de 0 durante al menos un año, con bajos niveles de complemento (C3 ó C4) y/o anticuerpos a-dsDNA positivos [14].

Existe poca información sobre la historia natural de este grupo de pacientes y tampoco se conoce bien el porcentaje de enfermos que cumplen estas características, aunque se estima en alrededor del 6-10% del total. Los estudios realizados hasta la fecha han incluido un escaso número de pacientes, con periodos de seguimiento generalmente breves, lo que limita el poder de sus conclusiones. Es probable que estos pacientes acumulen menos daño [15] pero se desconoce su morbilidad cardiovascular, así como la incidencia de brotes y sus factores predictivos tras un seguimiento suficientemente largo.

2. HIPÓTESIS

Existen factores predictivos de evolución desfavorable de los pacientes con LES, y estos factores son diferentes en función del tipo de pacientes (LES de inicio, LESi, LCQSA).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar la evolución del LES en relación a la aparición de nueva comorbilidad, manifestaciones de daño acumulado, número de ingresos hospitalarios y deterioro de la CVRS, así como los factores asociados a una evolución desfavorable, en cada uno de los siguientes subgrupos: LES de inicio, LESi y LCQSA.

3.2. OBJETIVO SECUNDARIO

Analizar la **gravedad** de la enfermedad en nuestro entorno, en comparación con cohortes históricas (ya publicadas) de otras etnias o localizaciones geográficas, mediante el análisis de sus manifestaciones acumuladas, del daño y de la mortalidad.

4. METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y multicéntrico en subcohortes de pacientes con LES en seguimiento activo.

4.2. SUJETOS

CENTROS

Serán invitados a participar todos los centros que incluyeron pacientes en la fase transversal (Anexo 3).

POBLACIÓN

Pacientes registrados en RELESSER-T, en seguimiento activo en los centros que estén dispuestos a participar en la fase longitudinal, que fueron diagnosticados de LES por su médico, independientemente de que cumplan o no todos los criterios ACR 1997 (Anexo 4).

MUESTRAS: CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Se seleccionarán, de entre los pacientes del registro RELESSER en seguimiento activo, aquellos que cumplan los siguientes criterios:

- **Grupo 1 - LES de inicio**: pacientes con un tiempo de evolución máximo desde el diagnóstico de 18 meses, tomando como fecha para establecer el tiempo de evolución la fecha de la visita de inclusión en RELESSER-T.
- **Grupo 2 - LESi**: pacientes que cumplan sólo 3 criterios ACR 1997.
- **Grupo 3 - LCQSA:** pacientes que durante al menos un año previo a la inclusión en RELESSER-T tuvieran una puntuación M-SLEDAI de 0 y bajos niveles de complemento (C3 ó C4) o antiDNA positivo (en todas las visitas disponibles).
- **Grupo 4_ control LES de inicio:** pacientes con edad y sexo similares a los del grupo 1 pero que tengan un tiempo de evolución superior a 18 meses.
- **Grupo 5_control LESi:** pacientes con edad, sexo y tiempo de evolución similares a los del grupo 2 que cumplan 4 ó más de los criterios ACR 1997.
- **Grupo 6_control LCQSA:** pacientes similares (edad, sexo y tiempo de evolución) al grupo 3 pero con actividad clínica (M-SLEDAI >0) en el año previo a la inclusión en RELESER-T.

Todos los pacientes para poder ser incluidos en el estudio deberán dar su consentimiento informado para participar en RELESSER-PROS.

4.3. SEGUIMIENTO: FRECUENCIA DE LAS VISITAS Y DURACIÓN DEL ESTUDIO

La frecuencia de las visitas no diferirá de la práctica clínica habitual y será acorde con las recomendaciones EULAR (*European League Against Rheumatism*) para el seguimiento de pacientes con LES[16]. Los pacientes serán evaluados en el momento de su selección para el estudio de seguimiento, y posteriormente, con periodicidad anual.

Se realizará seguimiento activo de los pacientes incluidos en el estudio con el propósito de minimizar las pérdidas en el seguimiento. Se preguntará a los pacientes si tienen pensado cambiar de domicilio y si conocen la nueva dirección. Así mismo se les solicitará el teléfono de algún familiar o allegado con quién poder contactar en caso de no localizar al paciente en su domicilio habitual.

En las visitas de seguimiento se registrarán los motivos de las pérdidas de seguimiento (defunción, cambio de dirección, rechazo a participar, etc.), y se redactará un informe anual por centro y pacientes incluidos, en el que además se hará constar los periodos de recogida de datos previsibles y la situación del estudio en cada centro para poder garantizar la continuidad del proyecto.

4.4. REPRESENTATIVIDAD

A pesar de haber incluido únicamente centros hospitalarios, es previsible contar con una muestra suficientemente representativa de los pacientes con LES en España ya que estos pacientes habitualmente son atendidos en centros de atención terciaria.

Otro factor que facilita la representatividad de la muestra es la distribución de los centros participantes por la mayoría de las comunidades autónomas.

4.5. MEDICIONES Y VARIABLES

VARIABLES PRINCIPALES (MEDIDAS DE DESENLACE)

ACTIVIDAD Y BROTE

La evaluación de **actividad** por parte del médico se recogerá mediante escala visual analógica (EVA) de 100mm, en cada visita.

Además, de forma prospectiva, se obtendrán anualmente los datos clínicos y de laboratorio necesarios para obtener los siguientes índices:

- Actividad global: SELENA-SLEDAI (Anexo 2).
- Actividad percibida por el paciente, utilizando el cuestionario autoaplicado SLAQ (Anexo 5).

El brote en cada órgano y aparato se delimita por criterios *Systemic Lupus Flare Index* (SFI) revisado [17], que clasifica los brotes en leves, moderados y graves. Para este estudio se definirá el **brote lúpico** de actividad global siguiendo los criterios del estudio SELENA, mediante una modificación de la herramienta SFI excluyendo la valoración global del médico (PGA) para posibilitar su aplicación de forma retrospectiva (Anexo 6). No se considerarán como brotes los cambios de patrón serológico que no vayan acompañados de cambios clínicos.

GRAVEDAD DE ENFERMEDAD

La gravedad acumulada de la enfermedad se medirá al inicio y al final del estudio. Se establecerá cuantitativamente según el índice de Katz (Anexo 7), y cualitativamente (como variable categórica), por la presencia de al menos uno de los siguientes:

- una puntuación SLEDAI ≥ 20 en al menos una ocasión a lo largo del estudio.
- afectación hematológica grave (plaquetas ≤ 20.000/mm^3, anemia ≤ 8 g/dl, leucopenia ≤1000/mm^3, o neutropenia ≤ 500/mm^3)
- afectación con compromiso de órgano mayor en alguna ocasión.

DAÑO ACUMULADO

El daño irreversible acumulado se medirá, con carácter anual, mediante la puntuación SLICC/ACR (Anexo 1)

CALIDAD DE VIDA

Para medir CVRS se usará el Lupus Impact Tracker (LIT)[18], un índice numérico de impacto del LES más novedoso y con solo 10 preguntas (Anexo 8). Asimismo, se usará como cuestionario genérico el EQ-5D (Anexo 9). Ambos son cuestionarios autoaplicados que se realizarán anualmente.

VARIABLES SECUNDARIAS (VARIABLES DESCRIPTIVAS, EXPLICATIVAS Y DE CONFUSIÓN)

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Se recogerán datos de nivel de estudios, profesión, y estatus laboral que se consideran variables relevantes y que no se recogieron en la fase transversal.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Anualmente se recogerán las variables necesarias para calcular los siguientes criterios de clasificación:

- Criterios ACR 1997 (Anexo 4)
- Criterios SLICC 2012 (Anexo 10)

COMORBILIDAD Y MORTALIDAD

Anualmente se actualizará el registro de las siguientes comorbilidades:

- Diabetes mellitus (según criterios de la ADA): diagnóstico previo o presencia de valores de glucemia en ayunas ≥126 mg/dl en dos ocasiones.
- Hipertensión arterial: diagnóstico previo, tensión arterial sistólica ≥140 mmHg o tensión arterial diastólica ≥90 mmHg en dos tomas o tratamiento antihipertensivo.
- Dislipemia: colesterol en ayunas >240 mg/dl y/o triglicéridos en ayunas ≥150 mg/dl, LDL >130 mg/dl o tratamiento hipolipemiante. Cifras de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos

- Otros factores de riesgo cardiovascular: hábito tabáquico, estado postmenopáusico, índice de masa corporal, actividad física y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz (antes de los 50 años en los varones y 60 en las mujeres).
- Trombosis venosa documentada por técnica de imagen y eventos isquémicos: Cardiopatía isquémica tipo IAM o angina (diagnóstico confirmado); insuficiencia según criterios de Framingham[19]; ACV transitorio o establecido, isquémico o hemorrágico (diagnóstico confirmado); insuficiencia renal arteriosclerótica excluyendo causas no arterioscleróticas como la nefritis lúpica[20]; arteriopatía periférica sintomática confirmada por imagen; mortalidad cardiovascular según la definición del proyecto SCORE[21].
- Neoplasias y linfomas: diagnóstico histológico.
- Osteoporosis: T-score <-2.5 D.E. o fractura ósea de bajo impacto.
- Infecciones graves definidas por la necesidad de hospitalización del paciente o infecciones nosocomiales potencialmente mortales, a criterio del investigador.
- Obstétricas: abortos, muertes fetales, partos pre-término, pre-eclampsia y eclampsia.
- Muerte y causa de muerte.

TRATAMIENTOS E INGRESOS

En cada visita se recogerá para cada fármaco empleado: motivo de utilización (órgano/sistema afectado que lleva a su empleo), fecha de inicio, fecha de fin, vía de administración, suspensión y causa (resolución del problema clínico, ineficacia, reacción adversa, decisión propia del paciente, otra, desconocida):

- Medicación para control de actividad lúpica (con su dosis): Corticoides, Metotrexate, Azatioprina, Ciclofosfamida, Micofenolato mofetilo o sódico, Antipalúdico, Inmunoglobulinas intravenosas (dosis y pauta); terapias biológicas: Belimumab, Rituximab (dosis y pauta), otras terapias biológicas
- Medicación concomitante: Acido acetilsalicílico, Anticoagulantes orales, Antidiabéticos orales o Insulina, Estatinas, IECAS ó ARA-II, Diuréticos, Antirresortivo o Anabolizante óseo.

Además se recogerán otros procedimientos terapéuticos no farmacológicos junto con la fecha de realización, fin o periodicidad del procedimiento si procede: plasmaféresis, esplenectomía, diálisis y trasplante renal.

Se recogerán también el número de ingresos así como los motivos del mismo: LES activo, infección, otras complicaciones posiblemente relacionadas (ej: IAM), eventos no aparentemente relacionados (ej: accidente de tráfico).

4.6. RECOGIDA Y GESTIÓN DE DATOS

PROCEDIMIENTO DE RECOGIDA DE DATOS Y CODIFICACIÓN

Cada centro designará un responsable que se encargará de mantener el proyecto activo y de asegurar que la recogida de la información se realiza de forma estandarizada. La persona encargada de recoger los datos será siempre un médico reumatólogo con experiencia en el manejo de pacientes con LES que haya recibido instrucción básica en el uso de los índices de

valoración de esta enfermedad que se usarán en el estudio y que haya firmado el compromiso de investigador correspondiente.

Los pacientes mantendrán los mismos códigos que les fueron asignados durante la fase transversal del estudio (RELESSER-T) con el fin de poder asociar los datos recogidos en ambas fases.

REGISTRO DE DATOS

El registro y almacenamiento de los datos se llevará a cabo en un cuaderno de recogida de datos (CRD) diseñado en formato electrónico, mediante la creación de una aplicación específica. Esta aplicación contendrá: filtros, rangos, menús y diálogos de ayuda para optimizar la fiabilidad de la información. A la aplicación se accederá desde la web mediante el uso de claves y contraseñas con designación de un administrador y un monitor. Con el fin de facilitar la utilización de la aplicación web se redactará un manual de instrucciones.

En la página web del proyecto también se podrán encontrar las plantillas de los materiales necesarios para la cumplimentación de los CRDs del estudio. Estas plantillas podrán imprimirse y rellenarse durante la exploración del enfermo para introducir posteriormente los datos en la plataforma.

Se creará un libro de códigos que contendrá información sobre los siguientes apartados:

- Variable: nombre de la variable, tanto correspondiente a los datos que se recogen en la aplicación como a los que genera el propio sistema.
- Descripción y etiqueta de cada variable.
- Tipo: alfanumérica (texto), numérica, categórica.
- Valores: explicación de las categorías o valores que puede tomar la variable.
- Insertada por: el responsable de la recogida de datos, el sistema o el monitor.
- Comentario /Reglas de validación: importante a la hora de aplicar filtros o de calcular variables del sistema a partir de otras variables recogidas.
- Código: interno para el sistema; corresponde al orden en el CRD o pantallas.

El objetivo del libro es facilitar el trabajo tanto de desarrollo de la aplicación como del análisis posterior.

4.8. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

ANÁLISIS

Se realizará en primer lugar un análisis descriptivo de las variables de estudio entre los tiempos T0 (basal) y TL (momento de cada visita). Para las variables numéricas, en función de la distribución se calcularán medias y desviaciones típicas o medianas y rangos. Para las variables cualitativas se calcularán frecuencias absolutas y relativas.

Se calcularán curvas de supervivencia tomando como desenlace la interrupción del tratamiento, a través de Kaplan–Meier, haciendo comparación entre curvas a partir del estadístico de Long-Rank.

Se realizará un análisis bivariante para conocer la relación entre variables de interés a partir de test estadísticos específicos según el tipo de variables a relacionar, y un análisis multivariante para establecer las asociaciones entre las variables dependientes e independientes.

El efecto de los posibles factores predictivos sobre la progresión de la morbilidad, el daño acumulado, el número de ingresos y el deterioro de la calidad de vida se analizará teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento a partir de Modelos Lineales Generalizados de Medidas Repetidas. En estos modelos se incluirán como variables predictivas, las que en el bivariante han salido significativas con cada variable, las posibles confusoras y las clínicamente relevantes. Se tomará como valor estadísticamente significativo $p<0,05$.

TAMAÑO MUESTRAL

Se estima que se seguirán en total aproximadamente 1.500 pacientes:

GRUPO	Nº PACIENTES EN RELESSER-T (estimación)	Nº DE PACIENTES EN RELESSER-PROS
• **Grupo 1 - LES de inicio**	205	Todos
• **Grupo 2 - LESi**	256	Todos
• **Grupo 3 - LCQSA**	459	Todos
• **Grupo 4_ control LES de inicio**	2.726	Se seleccionará una muestra aleatoria pareada por edad y sexo con grupo 1.
• **Grupo 5_control LESi**	2.941	Se seleccionará una muestra aleatoria pareada por edad y sexo con grupo 2.
• **Grupo 6_control LCQSA**	608	Se seleccionará una muestra aleatoria pareada por edad y sexo con grupo 3.

5. CONTROL DE CALIDAD

5.1. MANUAL DE INSTRUCCIONES

Con el fin de estandarizar los procedimientos se redactará un Manual de Instrucciones para el investigador que contendrá todas las tareas, así como los materiales necesarios para la realización correcta del trabajo de campo del estudio.

5.2. ESTUDIO PILOTO

Se llevará a cabo un estudio piloto con un pequeño número de centros (3-4) para probar los Cuadernos de Recogida de Datos, la plataforma informática, y los diversos materiales del estudio.

Los resultados del estudio piloto permitirán modificar los apartados necesarios hasta conseguir la comprensión adecuada del CRD, y detectar los problemas y los cambios necesarios para una mayor sencillez en su cumplimentación y en el manejo de la aplicación informática.

5.3. MONITORIZACIÓN

Se realizará monitorización on line a cargo de personal entrenado y se remitirán las discrepancias a los investigadores para intentar resolverlas mediante consultas vía correo electrónico.

La aplicación informática contendrá filtros para limitar la entrada de datos poco fiables (fuera del margen admisible, etc.) y estrategias para el manejo de datos omitidos, datos inconsistentes (comprobaciones de coherencia) o ilógicos.

Todos los investigadores del registro firmarán el documento de compromiso garantizando que los datos introducidos son fidedignos y responden a la información existente en la historia clínica. Si el monitor junto con el coordinador sospechara que el cumplimiento del investigador no es el óptimo, se adoptarán medidas pertinentes para evaluar la situación, identificar el problema e implementar un plan de acción específico para corregir la situación.

6. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (actualización de Seúl 2008) y de acuerdo con las normas de buena práctica clínica. Asimismo se seguirán las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las International *Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (*Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS*-Ginebra, 1991). De acuerdo con la normativa legal vigente (Ley del Medicamento 29/2006, Real Decreto 223/2004), el estudio se iniciará una vez obtenida la aprobación de los CEIC correspondientes, la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como la conformidad del Director de cada institución participante.

INFORMACIÓN A LOS SUJETOS Y CONSENTIMIENTO

Se suministrará oralmente y por escrito a los pacientes toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento, y se obtendrá consentimiento informado por escrito, aprobado por el CEIC de referencia. El investigador también deberá explicar a los pacientes que tienen derecho a negarse a participar en el estudio o a retirarse de él en cualquier momento y por cualquier motivo.

CONFIDENCIALIDAD

El paciente será informado de que su participación en el estudio será tratada con la misma confidencialidad que su documentación clínica y en estricto cumplimiento de la LOPD 15/99. El acceso al CRD electrónico se realizará mediante clave, facilitada en exclusiva a los investigadores, coordinador y monitor del estudio. Es responsabilidad de cada investigador custodiar las correspondencias entre número de historia clínica del paciente y el ID designado para el estudio, garantizando la confidencialidad de los datos almacenados. En caso necesario, un miembro del CEIC del centro, un inspector designado por las autoridades sanitarias, o el monitor del estudio podrán tener acceso a la misma.

7. CRONOGRAMA

| CRONOGRAMA RELESSER PROS | | |

8. PRESUPUESTO

Conceptos	Total
Material de apoyo y bibliografía para el proyecto	1.663
Elaboración Protocolo	8.314
Elaboración HRD	6.236
Elaboración Manual del Investigador	2.079
Elaboración Libro de códigos	6.236
Elaboración de materiales varios; compromiso investigador/hoja informativa pacientes/tabla reclutamiento, checklist, cartas de invitación, etc.	2.079
Adaptación normativa legislación, Gestión CEICs y Gerencias hospitales	7.920
Firmas contratos con hospitales participantes	9.282
Gastos fotocopias, encuadernación, DVDs, logotipo	2.250
Diseño plataforma web de entrada de datos	17.288
Mantenimiento plataforma web de entrada de datos	4.302
Realización estudio piloto y modificaciones posteriores aplicación/materiales	1.871
Trabajo de campo y coordinación del estudio	74.827
Gestión administrativa general, reclutamiento investigadores, certificados, memorias económicas, dudas	3.300
Plan de Monitorización más Monitoración continua on-line	33.401
Bajada de BBDD, limpieza y depuración, análisis de datos (3 análisis)	21.096
Elaboración de informes de seguimiento (2 informes)	8.314
Elaboración de informe final	10.393
Subtotal I……	**220.848**
Costes Externos	
Tasas CEIC y gerencias hospitales participantes	45.000
Subtotal II……	**45000**
TOTAL COSTE	**265.848**

BIBLIOGRAFÍA

1. Bertoli AM, Vila LM, Apte M, Fessler BJ, Bastian HM, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort LUMINA LI: anaemia as a predictor of disease activity and damage accrual. Rheumatology (Oxford). 2007 Sep;46(9):1471-6.

2. Calvo-Alen J, Reveille JD, Rodriguez-Valverde V, McGwin G, Jr., Baethge BA, Friedman AW, et al. Clinical, immunogenetic and outcome features of Hispanic systemic lupus erythematosus patients of different ethnic ancestry. Lupus. 2003;12(5):377-85.

3. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER : prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid: MSD, Sociedad Española de Reumatología; 2001.

4. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2006 Aug;54(8):2550-7.

5. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005 Oct;19(5):685-708.

6. Ward MM, Pajevic S, Dreyfuss J, Malley JD. Short-term prediction of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: classification of outcomes using random forests. Arthritis Rheum. 2006 Feb 15;55(1):74-80.

7. Cervera R, Rua-Figueroa I, Gil-Aguado A, Sabio JM, Pallares L, Hernandez-Pastor LJ, et al. Direct cost of management and treatment of active systemic lupus erythematosus and its flares in Spain: the LUCIE Study. Rev Clin Esp. 2013 Apr;213(3):127-37.

8. Smolen JS, Strand V, Cardiel M, Edworthy S, Furst D, Gladman D, et al. Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: consensus on a preliminary core set of outcome domains. J Rheumatol. 1999 Feb;26(2):504-7.

9. McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, Bruce IN, Ahmad Y, Gordon C, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQol, for adults with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2007 Aug 15;57(6):972-9.

10. Gonzalez-Rodriguez V, Peralta-Ramirez MI, Navarrete-Navarrete N, Callejas-Rubio JL, Santos Ruiz AM, Khamashta M. [Adaptation and validation of the Spanish version of a disease-specific quality of life measure in patients with systemic lupus erythematosus: the Lupus quality of life]. Med Clin (Barc). 2010 Jan 23;134(1):13-6.

11. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". Medicine (Baltimore). 2004 Jan;83(1):1-17.

12. Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Fortin PR, Bae SC, Gordon C, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Jan;64(1):132-7.

13. Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Rheumatology (Oxford). 2001 Jan;40(1):89-94.

14. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1999 Dec;42(12):2682-8.

15. Steiman AJ, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Apr;64(4):511-8.

16. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis. 2010 Jul;69(7):1269-74.

17. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, D'Cruz D, Alarcon GS, Aranow C, et al. An assessment of disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a comparison of BILAG 2004 and the flare version of SELENA. Ann Rheum Dis. 2011 Jan;70(1):54-9.

18. Meenakshi Jolly, Cindy P Garris, Rachel A Mikolaitis, Priti M Jhingran, Greg Dennis, Daniel J Wallace, Ann Clarke, Mary Anne Dooley, Ann Parke, Vibeke Strand, Graciela S. Alarcon, Mark Kosinski. Development and Validation of the Lupus Impact Tracker: a Patient-Completed Tool for Clinical Practice to Assess and Monitor the Impact of Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Apr 22. doi: 10.1002/acr.22349. [Epub ahead of print]

19. Hu G, Tuomilehto J, Borodulin K, Jousilahti P. The joint associations of occupational, commuting, and leisure-time physical activity, and the Framingham risk score on the 10-year risk of coronary heart disease. Eur Heart J. 2007 Feb;28(4):492-8.

20. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int. 2004 Feb;65(2):521-30.

21. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003 Jun;24(11):987-1003.